



7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

**К ВОПРОСУ О СИЛЕ ВЛИЯНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ
НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ МОРФОЛОГИЮ
ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЁЗ**

Волков Владимир Петрович

канд. мед. наук, рецензент НИИ СибАК,

РФ, г. Тверь

E-mail: patowolf@yandex.ru

**TO THE QUESTION OF FORCE OF INFLUENCE
OF NEUROLEPTICS ON A FUNCTIONAL MORPHOLOGY
OF ENDOCRINE GLANDS**

Volkov Vladimir

candidate of medical sciences,

Reviewer of Non-Commercial Partnership "Siberian Association of Advisers"

Russia, Tver

АННОТАЦИЯ

На примере изменений индекса функциональной активности секреторных клеточных популяций эндокринных желёз при приёме антипсихотиков рассчитан коэффициент Коэна, дающий объективную информацию о степени выраженности (силе) негативного побочного эффекта этих препаратов. Разная «величина эффекта» обусловлена пластичностью эндокринной системы и её высокими внутренними адаптационными возможностями, обеспечивающими длительное стабильное функционирование даже в неблагоприятных условиях существования организма.

ABSTRACT

On the example of changes of an index of a functional activity of secretory cellular populations of endocrine glands at reception of antipsychotics is calculated

the Cohen's coefficient giving the objective information on a degree of expressiveness (force) of a negative side effect of these preparations. Different "the effect size" is caused by plasticity of endocrine system and its high internal adaptation opportunities providing continuous stable functioning even in adverse living conditions of an organism.

Ключевые слова: эндокринная система, антипсихотики, побочное действие, «величина эффекта».

Keywords: endocrine system, antipsychotics, side effect, "effect size".

Известно, что лекарственные препараты с выраженной фармакологической активностью, помимо основного лечебного действия, обладают рядом побочных негативных эффектов [34; 40; 44; 50]. Не являются исключением и психотропные средства, в том числе антипсихотики (нейролептики) [13; 33; 37; 39; 42; 44; 48; 50; 52; 60].

Действительно, всем антипсихотическим препаратам присущ в той или иной степени достаточно широкий спектр побочных действий, направленных практически на все органы и системы организма [13; 37; 39; 42; 44; 60]. Одной из главных «мишеней» для негативного воздействия нейролептиков является эндокринная система [28—30]. Эндокринные дисфункции стоят на втором месте по частоте и тяжести проявлений после экстрапирамидной симптоматики [35].

К настоящему времени установлено повреждающее влияние антипсихотиков на эндокринные функции аденогипофиза, щитовидной и поджелудочной желёз, клинически проявляющееся гиперпролактинемией, дистиреозом и нарушениями углеводного обмена вплоть до развития сахарного диабета 2-го типа [28—30; 47; 55; 59]. Что касается поражения других органов эндокринной системы, связанных с приёмом нейролептических средств, то какие-либо сведения по этому вопросу практически отсутствуют.

Кроме того, совершенно не разработаны морфологические аспекты проблемы. Вместе с тем не вызывает сомнений тот факт, что любые нарушения функции тех или иных органов и тканей изначально обусловлены их структурными изменениями, являющимися материальной основой проявления указанных физиологических сдвигов [45; 46].

В связи с изложенным, представляет несомненный научный и практический интерес проследить динамику морфофункционального состояния желёз внутренней секреции при различных сроках применения нейролептических препаратов. Подобное исследование могло бы послужить базисом для изучения дисфункции этих эндокринных органов и способов её коррекции у пациентов, находящихся на антипсихотическом лечении.

Следует подчеркнуть, что для выполнения упомянутой задачи, согласно современной доктрине патологической анатомии, недостаточно чисто описательного метода исследования [1—3]. В настоящее время настоятельно необходимо использование объективных критериев функциональной морфологии органов [1—3], что в полной мере относится и к железам внутренней секреции.

Поэтому в серии наших работ, касающихся морфофункционального состояния эндокринных желёз при антипсихотической терапии [9; 11; 12; 16—19; 22; 23; 26; 27], применены морфометрические методы, отвечающие современным требованиям доказательной медицины [31; 36] и позволяющие объективизировать полученные результаты и сделанные выводы, так как итоговые данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1—3; 32].

В результате проведённых исследований установлено серьёзное повреждающее воздействие антипсихотиков на структуру изучаемых желёз, что, несомненно, соответствующим образом сказывается на уровне их функциональной активности. Кроме того, удалось разработать и успешно применить стандартный набор оценочных признаков, состоящий из двух морфометрических показателей, а также определяемого на их основе

количественного индекса и дающий достаточно полную информацию о функционировании большинства желёз эндокринной системы [15]. Исключение составляют лишь яичники и щитовидная железа (А-клетки) в силу их специфической структурно-функциональной организации, коренным образом отличающейся от других желёз внутренней секреции.

Вместе с тем количественная характеристика изменений микроструктуры каждого органа при любой его патологии должна начинаться от какой-то определённой точки отсчёта. Таким отправным пунктом служит понятие «нормы» [41], которая сама по себе является достаточно условной дефиницией и зависит от многих факторов, в частности принципа отбора материала и применяемых методов исследования.

Поэтому ещё одна параллельная серия наших работ посвящена изучению морфофункционального состояния эндокринных желёз в аспекте позднего онтогенеза [5—8; 10; 14; 20; 21; 24; 25]. Полученные данные, стандартизованные по возрасту, приняты за условную норму (УН) для каждой из желёз при изучении влияния на них психотропной терапии.

Использование в обеих сериях исследований одних и тех же стандартных методов оценки функциональной морфологии эндокринных органов позволило получить сопоставимые результаты, что дало возможность достаточно обоснованно судить о патоморфологических изменениях, происходящих в железах внутренней секреции под воздействием нейролептических препаратов.

Однако современная доказательная медицина не может обходиться лишь констатацией статистической значимости выявленных различий между изучаемыми показателями в норме и при патологии. Как справедливо указывает А.Б. Шмуклер (2012) [49], «... доказательство статистических отличий между обследованными выборками указывает лишь на то, что они сохраняются в том же объёме и в генеральной совокупности. Однако этот статистический показатель ничего не говорит о величине различий.

Для оценки последнего обычно используются другие подходы» (*конец цитаты — В.В.*).

Автор привлекает внимание к вычислению такого индекса, как «величина эффекта» по J. Cohen (Cohen's d effect size) [51; 53; 54], который в количественном выражении определяет силу изучаемого воздействия и при оценке групповых различий рассчитывается как частное разницы между двумя средними сравниваемых групп и общего стандартного (среднего квадратичного) отклонения. Принята следующая приблизительная градация величины коэффициента Коэна (d'): незначительная — менее 0,20; малая — 0,20—0,49; средняя — 0,50—0,79; большая — 0,80 и выше [43; 51; 53].

О важности применения d' в научных работах медико-биологического направления пишут также многие другие авторы [43; 56—58]. Считается, что включение этого показателя в инструмент математической обработки данных укрепляет строгость исследования и придаёт больший вес проведённому анализу, сделанным выводам и предложенным рекомендациям [56].

Исходя из сказанного, в настоящей статье приводятся результаты определения d' для секреторных клеточных элементов изученных ранее эндокринных желёз, исключая щитовидную железу (А-клетки) и яичники вследствие указанных ранее причин.

В качестве интегрального показателя уровня функционирования каждой популяции клеток взяты величины индекса функциональной активности (ИФА), отражающего суммарный эффект как степени гипер- и/или гипоплазии всей клеточной популяции в целом, так и выраженности гипер- и/или гипотрофии отдельных клеток данной популяции.

Определение d' проведено по двум направлениям. В одном случае при расчёте d' для каждой эндокринной железы взяты две выборки: 1) УН, где показатели ИФА стандартизированы по возрасту, и 2) изучаемая группа (при приёме антипсихотиков), в которой величина ИФА стандартизирована по длительности психотропной терапии.

В другом применён несколько иной подход ко второй выборке (исследуемая группа). Здесь для каждой железы рассчитаны значения $d'S$ в зависимости от сроков нейролептической терапии, а затем из полученных величин высчитана средняя, которая и характеризует величину $d'S$ для изучаемой железы.

Результаты проведённых расчётов приведены в таблице, анализ данных которой позволяет отметить следующее.

Таблица 1.

Коэффициент Коэна ($d'S$) эндокринных желёз при антипсихотической терапии

Эндокринные железы	Клеточные популяции	$d'S$	
		1-й способ	2-й способ
Аденогипофиз	Ацидофилы	0,16	0,21
	Тиротропоциты	0,21	0,15
	Кортикотропоциты	0,04	0,07
	Гонадотропоциты	0,01	0,04
	Хромофобы	0,01	0,02
Эпифиз	Светлые пинеалоциты	0,17	0,24
	Тёмные пинеалоциты	0,08	0,25
Щитовидная железа	В-клетки	0,24	0,66
	С-клетки	0,27	0,58
Паращитовидные железы	Главные тёмные паратироциты	0,12	0,18
	Главные светлые паратироциты	0,02	0,02
	Оксифильные паратироциты	0,37	0,51
Семенники	Клетки Лейдига	0,14	0,25
Поджелудочная железа	β -клетки островков Лангерганса	0,31	0,39
Кора надпочечников	Кортикоциты клубочковой зоны	0,43	1,25
	Кортикоциты пучковой зоны	0,35	0,45
	Кортикоциты сетчатой зоны	0,76	1,02

При первом способе определения «величины эффекта» из 17 рассчитанных показателей $d'S$ 5 свидетельствуют об отсутствии негативного эффекта нейролептических препаратов ($d'S$ практически равен нулю). Это касается кортико- и гонадотропоцитов, а также хромофобов гипофиза, тёмных пинеалоцитов и главных светлых паратироцитов. При этом нет статистически значимых различий и в абсолютных величинах ИФА сравниваемых выборок.

Незначительная «величина эффекта» ($d'S < 0,20$) выявлена в 4 случаях (ацидофилы гипофиза, светлые пинеалоциты, главные тёмные паратироциты, клетки Лейдига), слабая ($d'S = 0,20-0,49$) — в 7 (тиротропоциты, В- и С-клетки щитовидной железы, оксифильные паратироциты, β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, кортикоциты клубочковой и пучковой зон коры надпочечников). Для сетчатой кортикальной зоны сила воздействия нейрорептиков оказалась средней ($d'S = 0,76$).

При втором способе определения «величины эффекта» побочного действия антипсихотиков на железы внутренней секреции отсутствие его обнаружено 4 раза (хромофобы, кортико- и гонадотропоциты гипофиза, а также главные светлые паратироциты). Незначительный эффект выявлен в 2 случаях (тиротропоциты, главные тёмные паратироциты), слабый — в 6 (ацидофилы гипофиза, светлые и тёмные пинеалоциты, клетки Лейдига, β -клетки островков Лангерганса, кортикоциты пучковой зоны коры надпочечников), средний — в 3 (В- и С-клетки щитовидной железы, оксифильные паратироциты), высокий — в 2 (кортикоциты клубочковой и сетчатой зон коры надпочечников).

Оба способа расчёта $d'S$ дают сопоставимые результаты, полностью совпадающие в отношении 7 популяций эндокриноцитов (хромофобы, кортико- и гонадотропоциты гипофиза, главные тёмные и светлые паратироциты, β -клетки островков Лангерганса). Однако при использовании второго способа прослеживается тенденция к некоторому завышению результатов.

Во всех изученных наблюдениях, когда выявлялся побочный эффект нейрорептических препаратов, пусть даже незначительный, различия величин ИФА сравниваемых выборок были статистически значимы. Таким образом, обнаружение подобных различий свидетельствует о наличии повреждающего воздействия антипсихотиков, но ничего не говорит о величине (силе) производимого ими негативного эффекта. Такую информацию предоставляет расчёт коэффициента Коэна ($d'S$).

Говоря о силе воздействия антипсихотических средств на железы внутренней секреции, определяющей выраженность различий между УН,

и патологией, обусловленной побочным действием указанных препаратов, можно полагать, что величина этой силы зависит как от химико-фармакологических свойств самих лекарств, так и от резистентности эндокринных органов-«мишеней». При этом главное значение имеет именно морфофункциональная устойчивость желёз к воздействию патологического агента, так как упомянутые свойства самих нейролептических препаратов являются постоянными параметрами.

Образно говоря, когда обстрел мишеней производится снарядами одного и того же калибра, степень разрушений зависит от прочности самих объектов поражения: деревянные разлетаются в щепки, железобетонные остаются почти нетронутыми.

Применительно к эндокринной системе, согласно нашим данным, полученным двумя способами расчёта $d'S$, самым «крепким орешком» оказался гипофиз. Морфологическая стабильность гипофиза, обеспечивающая его устойчивость к неблагоприятным факторам, в частности появляющимся в процессе старения организма, хорошо известна [4; 38]. Подобная неизменность структурной организации этой главной железы внутренней секреции определяет, в известной мере, и морфологическую устойчивость других эндокринных желез, а значит, и всей системы в целом, наблюдающуюся на протяжении жизни индивида [4].

Напротив, кора надпочечников, особенно её клубочковая и сетчатая зоны, представляется наиболее уязвимой. Достаточную чувствительность к побочному повреждающему действию нейролептиков демонстрируют также В- и С-клетки щитовидной железы и оксифильные паратироциты.

Следует отметить, что для большинства желёз внутренней секреции значения $d'S$ нарастают параллельно увеличению срока приёма нейролептиков. Это говорит о том, что негативное побочное действие указанных препаратов прогрессивно усиливается за счёт определённого снижения резистентности различных популяций эндокриноцитов к повреждающему фактору.

Полученные данные интересны в двух аспектах. Во-первых, они свидетельствуют о несомненном и достаточно серьёзном воздействии антипсихотических средств на морфофункциональное состояние большинства клеточных популяций практически всех эндокринных желёз. Причём в первую очередь это касается клеток, наиболее активных в функциональном отношении.

Во-вторых, разная степень выраженности побочного негативного эффекта антипсихотиков на морфофункциональное состояние указанных популяций эндокриноцитов, многие функции которых находятся в сложных взаимоотношениях различной направленности, может быть обусловлена определённой пластичностью эндокринной системы и её высокими внутренними адаптационными возможностями. При этом нарушения деятельности одних компонентов системы корректируются изменениями функциональной активности других, что имеет в своей основе соответствующие патоморфологические сдвиги.

Подобный механизм обеспечивает достаточно длительное относительно стабильное функционирование желёз внутренней секреции как целостной системной структуры, несмотря на выраженное повреждающее воздействие такого мощного экзогенного стрессорного фактора, как антипсихотические препараты с их широким спектром нежелательных побочных эффектов.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. — М.: Медицина, 1980. — 216 с.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 С.
3. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. — М.: Медицина, 2002. — 240 с.

4. Возрастные изменения желез у человека / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <http://www.detskaya-medicyna.ru/index.php/morfologija-cheloveka/89-chastnaja-morfologija/1040-vozzrastnyye-izmeneniya-zhelez-u-cheloveka.html> (дата обращения: 05.04.2014).
5. Волков В.П. Возрастная динамика количественных морфологических параметров ткани яичников // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXI междунар. науч.-практ. конф. — № 3 (28). — Ч. II. — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 98—105.
6. Волков В.П. Возрастная функциональная морфология пинеальной железы // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXIV междунар. науч.-практ. конф. — № 8 (34). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 15—28.
7. Волков В.П. Возрастная функциональная морфология щитовидной железы // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXIII междунар. науч.-практ. конф. — № 7 (33). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 5—14.
8. Волков В.П. К вопросу о возрастной функциональной морфологии клеток Лейдига: морфометрическое исследование // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXIX междунар. науч.-практ. конф. — № 3 (29). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 27—36.
9. Волков В.П. К вопросу о функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы при антипсихотической терапии // Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время: сб. науч. тр. Всероссийской конф., посвящённой 155-летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия, 18 апр. 2014. — СПб.: ВМедА, 2014. — С. 47—50.

10. Волков В.П. К функциональной морфологии аденогипофиза человека в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. — № 4 (29). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 86—96.
11. Волков В.П. Морфологические изменения мужских гонад при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. — № 4 (30). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 13—21.
12. Волков В.П. Морфологические изменения яичников при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXI междунар. науч.-практ. конф. — № 5 (31). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 6—16.
13. Волков В.П. Нейролептическая болезнь // Актуальная внутренняя медицина: теоретические проблемы и практические задачи: коллективная научная монография / под ред. В.П. Волкова. — Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. — Гл. 4. — С. 85—118.
14. Волков В.П. Некоторые особенности функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. — № 2 (27). Ч. II. — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 74—84.
15. Волков В.П. Новый подход к оценке морфофункционального состояния эндокринных желёз // UNIVERSUM: Медицина и фармакология. —2014. — № 9 (10) / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <http://7universum.com/en/med/archive/category/9-11> (дата обращения: 11.09.2014).
16. Волков В.П. Особенности функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXIX междунар. науч.-практ. конф. — № 3 (29). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 17—26.

17. Волков В.П. Состояние инсулярного аппарата при антипсихотической терапии в зависимости от возраста // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. — № 4 (30). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 7—12.
18. Волков В.П. Состояние щитовидной железы при антипсихотической терапии // Псих. здор. — 2014. — № 7(98). — С. 70—73.
19. Волков В.П. Функциональная морфология аденогипофиза при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. — № 6 (32). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 17—25.
20. Волков В.П. Функциональная морфология В-клеток щитовидной железы в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXV междунар. науч.-практ. конф. — № 7 (32). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 132—142.
21. Волков В.П. Функциональная морфология коры надпочечников в возрастном аспекте // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXI междунар. науч.-практ. конф. — № 5 (31). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 16—26.
22. Волков В.П. Функциональная морфология коры надпочечников при антипсихотической терапии // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXIII междунар. науч.-практ. конф. — № 5 (30). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 97—107.
23. Волков В.П. Функциональная морфология паращитовидных желёз при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXIII междунар. науч.-практ. конф. — № 7 (33). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 15—25.
24. Волков В.П. Функциональная морфология паращитовидных желёз человека в возрастном аспекте // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. — № 6 (32). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 6—16.

25. Волков В.П. Функциональная морфология С-клеток щитовидной железы в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXIV междунар. науч.-практ. конф. — № 6 (31). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 78—90.
26. Волков В.П. Функциональная морфология С-клеток щитовидной железы при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXIV междунар. науч.-практ. конф. — № 8 (34). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 5—14.
27. Волков В.П. Функциональная морфология щитовидной железы при нейролептической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXVIII междунар. науч.-практ. конф. — № 2 (28). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 7—14.
28. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. — М.: Медпрактика-М, 2007. — 312 с.
29. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты антипсихотических препаратов: итоги и перспективы // Психофармакол. биол. наркол. — 2008. — Т. 8, вып. 1—2, ч. 1. — С. 1-2322 — 1-2331.
30. Горобец Л.Н. Особенности влияния терапии атипичными антипсихотиками на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси // Рос. психиатр. журн. — 2006. — № 6. — С. 68—75.
31. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины / пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
32. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
33. Дробижев М.Ю. Кардиологические аспекты проблемы переносимости и безопасности нейролептика // Психиат. психофармакотер. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 13—17.
34. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения: краткий справочник. — СПб: Питер, 2001. — 448 с.

35. К вопросу изучения механизмов развития оксидативного стресса у больных параноидной приступообразной шизофренией, получающих антипсихотическую терапию // Л.Я. Либин, М.В. Иванов, Н.Д. Ещенко [и др.] // Психиат. психофармакотер. — 2012. — Т. 14, № 5. — С. 19—25.
36. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. — М.: Диалектика, 2008. — 320 с.
37. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. — М.: Вузовская книга, 2000. — 270 с.
38. Органы внутренней секреции / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <http://3ys.ru/sportivnaya-morfologiya/organy-vnutrennej-sekretsii.html> (дата обращения: 08.04.2014).
39. Парняков А.В., Шельгин К.В., Богданов А.Б. Методические указания для студентов факультета клинической психологии по предмету: «Психофармакотерапия». — Архангельск: Сев. гос. мед. ун-т, 2005. — 42 с.
40. Петков В. Основные механизмы нежелательных эффектов лекарств // Лекарственная болезнь / под ред. Г. Маждракова и П. Попхристова. — София: Медицина и физкультура, 1973. — С. 15—78.
41. Петленко В.П., Царегородцев Г.И. Философия медицины. — Киев: Здоров'я, 1979. — 232 С.
42. Побочные эффекты нейролептиков / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: medicalplanet.su/farmacia/548.html (дата обращения: 05.03.2012).
43. Рубанович А.В. Биостатистика. 7. Введение в метаанализ / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: vigg.ru/fileadmin/user_upload/...ppt (дата обращения: 05.08.2014).
44. Рыженко И.М., Зайченко А.В., Кудина А.В. Побочные эффекты антипсихотических препаратов и их профилактика // Провизор. — 2008. — № 1. — С. 41—43.
45. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. — М.: Медицина, 1988. — 336 с.

46. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. — М.: Медицина, 1995. — 272 с.
47. Соматические побочные эффекты современной антипсихотической терапии: механизмы развития, клинические проявления, роль в ограничении эффективности лечения шизофрении и методы коррекции / Д.С. Данилов, В.А. Хохлова, И.А. Лапина [и др.] // Рос. мед. вести. — 2008. — Т. XIII, № 3. — С. 23—33.
48. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // Журн. неврол. психиат. — 2010. — Т. 110, № 9. — С. 64—70.
49. Шмуклер А.Б. Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости // Психиат. психофармакотер. — 2012. — Т. 14, № 5. — С. 4—13.
50. Щекина Е.Г., Дроговоз С.М. Взаимосвязь побочных эффектов и механизмов действия психотропных препаратов // Провизор. — 2008. — № 5. — С. 58—61.
51. Applied multiple correlation/regression analysis for the behavioral sciences / J. Cohen, P. Cohen, S.G. West [et al.] // Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2003. — 736 p.
52. Buckley N., Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // Drug Saf. — 2000. — V. 23, N. 3. — P. 215—228.
53. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences — 2nd ed. — Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. — 567 p.
54. Cohen J. The cost of dichotomization // App. Psychol Measurement. — 1983. — V. 7. — P. 249—253.
55. Concentrations of thyroid axis hormones in psychotic patients on hospital admission: the effects of prior drug use / V. Steiblienè, N. Mickuvienè, A.J. Prange-Jr. [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2012. — V. 48, N. 5. — P. 229—234.

56. Hall S. How to Calculate Effect Sizes / [Электронный ресурс]. — Дата обновления: 17.04.2014. Режим доступа: URL: http://www.ehow.com/how_5502737_calculate-effect-sizes.html (дата обращения: 08.08.2014).
57. Magnusson K. Interpreting Cohen's d effect size an interactive visualization — 2014 — 3 февраля / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://rpsychologist.com/d3/cohend/> (дата обращения: 08.08.2014).
58. Rosenthal R. Parametric measures of effect size // The handbook of research synthesis / H. Copper, L.V. Hedges (eds.). — New York: Russell Sage Foundation, 1994. — P. 231—244.
59. Schwenkreis P., Assion H.-J. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus // World J. Biol. Psychiatr. — 2004. — V. 5, N. 2. — P. 73—82.
60. Umbricht D., Kane J.M. Medical complications of new antipsychotic drugs // Schizophrenia Bull. — 2007. — V. 22. — P. 475—483.